Aus der Abteilung für Zahnerhaltung
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Dr. P. Riethe
des Zentrums für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Universität Tübingen

Die Implantation in die Kaninchenmuskulatur als Methode der biologischen Werkstoffprüfung zahnärztlicher Kunststoffe

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Kurt G. Vogel
aus Flensburg

1978

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536516_0081

Aus der Abteilung für Zahnerhaltung
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Dr. P. Riethe
des Zentrums für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Universität Tübingen

Die Implantation in die Kaninchenmuskulatur als Methode der biologischen Werkstoffprüfung zahnärztlicher Kunststoffe

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Kurt G. Vogel
aus Flensburg

1978

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. H.-E. Hoffmeister
Berichterstatter: Professor Dr. Dr. W. T. Klötzer
(Professor Dr. Dr. P. Riethe)

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	6
II.	LITERATUR	9
2.1.	Notwendigkeit biologischer Prüfnormen	9
2.2.	Forderungen an biologische Prüfmethoden	10
2.3.	Methodik der Implantation	12
2.4.	Auswertung von Ergebnissen	14
2.5.	Problematik biologischer Werkstoffprüfungen	17
2.5.1.	Generelle Problematik	17
2.5.2.	Spezielle Problematik des Implantationstest in die Kaninchenmuskulatur	17
2.6.	Weitere Methoden zur biologischen Werkstoffprüfung	18
2.6.1.	Prüfung in der Zellkultur (Tissue Culture Test)	18
2.6.2.	Intradermaler Test mit Kaninchen	19
2.6.3.	Konjunktival-Test beim Kaninchen	19
2.6.4.	Epidermaltest	19
2.6.5.	Anwendungstests	20
2.6.6.	Langzeittests	20
III.	MATERIAL UND METHODE	22
3.1.	Implantationsmaterialien	22
3.1.1.	Herstellung der Prüfkörper	24
3.1.2.	Kontrollimplantate	25
3.1.3.	Anzahl der Prüfkörper	25
3.2.	Versuchstiere	26

3.2.1. Vorbereitung der Tiere zur Implantation 26

3.2.2. Narkose 27

3.3. Chirurgisches Instrumentarium 27

3.4. Implantation der Prüfkörper 28

3.4.1. Direkte Implantation durch Haut und Faszie 29

3.4.2. Implantation nach Hautschnitt 30

3.5. Verweildauer der Implantate 30

3.6. Entfernung der Prüfkörper 30

3.7. Auswertung der Reaktion 31

3.7.1. Makroskopische Auswertung 31

3.7.2. Mikroskopische Auswertung 32

3.8. Dokumentation des Versuchsverlaufes 36

IV. ERGEBNISSE 39

4.1. Ergebnisse der makroskopischen Untersuchung 39

4.2. Ergebnisse der mikroskopisch-histologischen Untersuchung 40

4.3. Vergleich der Resultate 41

4.4. Kritische Betrachtung 42

V. DISKUSSION 43

5.1. Problematik der Implantationsmethode 43

5.2. Tiere und Vorbereitung zur Implantation 44

5.3. Prüfkörper 45

5.4. Implantationstechnik 46

5.5. Bewertungsmethoden 47

5.6. Diskussion der Ergebnisse 49

5.6.1. Makroskopische Ergebnisse 49

5.6.2. Histologische Ergebnisse 50

5.6.3. Vergleich der makroskopischen und histologischen Ergebnisse 50

5.7. Eignung der Implantation in die Kaninchenmuskulatur zur Prüfung zahnärztlicher Materialien 51

VI. ZUSAMMENFASSUNG 52

VII. BILDTEIL 56

LITERATURVERZEICHNIS 59

I. EINLEITUNG

Zahnärztliche Kunststoffe werden in den Körper eingebracht als Hilfsmittel oder zum Ersatz fehlender oder defekter körpereigener Teile. Es besteht bei diesen Werkstoffen ein ständiger Kontakt zu verschiedenen lebenden Geweben. Unverträglichkeit führt zu Reiz- und Entzündungserscheinungen. Neue zahnärztliche Materialien müßen auf potentielle Toxizität geprüft werden vor jeder Anwendung am Menschen.

Die Möglichkeiten der restaurativen und prothetischen Zahnheilkunde haben sich nicht zuletzt durch die Verwendung verschiedenster Kunststoffe stark erweitert.

Die Dentalindustrie ist derzeit in der Lage hochwertige Kunststoffe anzubieten, die viele mechanische, physikalische und chemische Voraussetzungen erfüllen. Hierfür gibt es internationale und nationale Prüfnormen.

Zur Prüfung biologischer Eigenschaften der Materialien sind bisher noch keine Prüfnormen vorgeschrieben. In den Vereinigten

Staaten von Amerika wird seit 1972 eine tentative biologische Prüfnorm angewandt. Daneben befassen sich zwischenzeitlich auch die "International Association for Dental Research" und die "Federation Dentaire Internationale" (FDI) in Zusammenarbeit mit der "World Health Organisation" (WHO) mit dem Thema der biologischen Werkstoffprüfung.

Zahnärztliche Kunststoffe sind in folgende Gruppen unterteilbar:

a. für totalen und partiellen Zahnersatz

b. für kieferorthopädische Geräte

c. für Reparaturarbeiten

d. für Kronen und Brückenverblendungen

e. für Füllungen und Versiegelungen

f. weichbleibende Kunststoffe für Unterfütterungen und Epithesen.

Für fast alle Verwendungszwecke sind auch Autopolymerisate auf dem Markt.

Es ist Aufgabe der vorliegenden Arbeit zu untersuchen ob eine Prüfmethode, die ursprünglich zur biologischen Prüfung anderer Kunststoffe entwickelt wurde, (10, 7, 37) auch zur Prüfung zahnärztlicher Kunststoffe geeignet ist.

Bei diesem Verfahren werden Materialproben in die paravertebrale Muskulatur von Kaninchen implantiert, nach einer Woche entfernt, auf Entzündungsreaktionen ausgewertet.

II. LITERATUR

2.1. Notwendigkeit biologischer Prüfnormen

Zahnärztliche Werkstoffe unterliegen bisher keinerlei staatlicher Freigabe oder Kontrolle. Es wäre dringend erforderlich alle Materialien vor ihrer klinischen Anwendung eingehend auf schädigende Nebenwirkungen zu untersuchen (22). Diese Forderung gewinnt an Bedeutung mit der zunehmenden Anzahl von Werkstoffen die für den Kontakt mit der Mundschleimhaut bestimmt sind.

Im Laufe der letzten Jahre wurden verschiedene biologische Prüfverfahren vorgeschlagen und angewandt (2,14,19,28,29).

Ziel dieser Verfahren ist es, den Patienten vor Schäden zu bewahren.

In den Vereinigten Staaten von Amerika hat man die Notwendigkeit zur Entwicklung standardisierter biologischer Prüfmethoden zuerst erkannt. 1972 hat die American Dental Association (1) Prüfnormen für zahnärztliche Materialien empfohlen. Seither bemühen sich

auch andere nationale und internationale Organisationen um die Einführung solcher Normen (24).

Die Standardisierung von Testmethoden auf diesem Gebiet ist dringlich, da nur eine standardisierte Prüfmethode es ermöglicht vergleichbare und reproduzierbare Resultate zu liefern (23).

Bisher liegen FDI - Spezifikationen nur für chemische, physikalische und mechanische Eigenschaften zahnärztlicher Werkstoffe vor (39).

2.2. Forderungen an biologische Prüfmethoden

KLÖTZER (17) sieht die biologische Erprobung zahnärztlicher Materialien in drei aufeinander folgenden Stufen.

1. Toxizitätstests und Eliminationstests
   a) Akute allgemeine Toxizität (Prüfung der LD - 50 Methode)

b) Akute lokale Toxizität

Der Implantationstest nach AUTIAN gehört in diese Kategorie, wie auch die Toxizitätsprüfung in der Zellkultur.

2. Anwendungstests

Hierzu gehören Tierexperimente bei denen der Werkstoff analog seiner vorgesehenen zahnärztlichen Anwendung geprüft wird.

3. Klinische Erprobung der Materialien am Patienten

Erst nachdem die erste und zweite Stufe erfolgreich beendet ist, sollte ein Material am Patienten angewandt werden.

LANGELAND (23) fordert zwei Testgruppen.

1. Allgemeiner Toxizitätstest
2. Spezieller Gebrauchstest

Die Materialien werden hier in der Reihenfolge Labor → Tierversuch → Patient untersucht.

Der Implantationstest in der paravertebralen Kaninchenmuskulatur muß in die Kategorie der Eliminationstests oder Tests zur Feststellung der akuten lokalen Toxizität eingegliedert werden. Er stellt eine einfache, biologische Prüfmethode dar mit deren Hilfe innerhalb von 7 Tagen ein zahnärztliches Material auf grobe Toxizität untersucht werden kann.

2.3. Methodik der Implantation

Schon 1933 implantierten DIXON und RICKERT (10) zur Prüfung biologischer Reaktionen Materialproben in die paravertebrale Muskulatur von Kaninchen. Dieses Verfahren wurde 1959 von BREWER und BRYANT (7) modifiziert. Die Beobachtungszeit wurde von knapp 6 Monaten auf drei Tage gekürzt. Um Materialproben in die Muskulatur einzubringen, benutzen sie eine Injektionsnadel was das Verfahren vereinfacht. LAWRENCE et. al. (25) modifizierte diese Methode im Jahre 1963 als er 48 Kunststoffe hauptsächlich vom Polyvinyl-Chlorid Typ testete.

Zur Implantation benutzte er eine Injektionsnadel. Die Materialproben blieben sieben Tage in der Muskulatur.

Diese Methode verwandten bei späteren Implantationstests auch AUTIAN (2,4,5), LAING et. al. (21), LAWRENCE et. al. (25,26), SEWELL et. al. (35) und TURNER et. al. (38). Sie ist in der United States Pharmacopeia (37) folgendermaßen beschrieben:

Aus dem Material werden für die Implantation zylindrische Streifen von 1 mm Stärke und 10 mm Länge hergestellt. Die Streifen werden in passende Kanülen eingebracht. Aseptische Maßnahmen sind empfohlen, sofern Streifen und Kanüle schon vorher sterilisiert waren, andernfalls sollten Streifen und Kanüle gemeinsam nach einer geeigneten Methode sterilisiert werden.

In die paravertebrale Muskulatur von zwei Kaninchen werden jeweils vier Streifen des Materials und zwei negative Kontrollen implantiert.

Die nekrotische Zone um das Implantat wird nur durch subjektive, makroskopische Inspektion ausgewertet. Bei subakuten oder chro-

nischen Toxizitätsstudien ist die histopathologische Untersuchung zusätzlich nötig (5).

Die American Dental Association schlug diesen Test zur Prüfung zahnärztlicher Materialien vor (1).

2.4. Auswertung von Ergebnissen

Grob toxische Materialien sind bei makroskopischer Inspektion leicht zu erkennen. Bei gering toxischen Materialien wie auch bei längeren postoperativen Zeiten wird die makroskopische Auswertung unsicher. Histologische Präparate müssen angefertigt werden.

TURNER et. al. (38) wandte die Implantationsmethode im 7-Tage Zeitraum an. Er verglich die histologischen Ergebnisse mit denen eines unabhängigen Tests der Materialien in der Gewebekultur (Agar overlay method). Die histologischen Kriterien waren: Nekrose, Degeneration, Entzündung, polymorphkernige Leukozyten, Makrophagen, Lymphocyten, Plasmazellen, Riesenzellen, Fremdkörperzellen, Fibroplasie, fettige Infiltration

und relative Größe der betroffenen Umgebung. Er kam zu dem Ergebnis daß die Implantationsmethode zur Routineprüfung von Materialien geeignet sei, daß aber die Prüfung in der Gewebekultur ein sensiblerer Indikator für den Toxizitätsgrad sei. SEWELL et. al. (35) untersuchte die Reaktionen von chirurgischem Nahtmaterial. Sie teilten den histopathologischen Kriterien unterschiedliche Gewichtungen zu (Multiplikator).

	Multiplikator
Neutrophile Leukozyten	6
Durchmesser der entzündlichen Reaktion	5
Gesamte Zelldichte (Anzahl pro Gesichtsfeld)	3
Eosinophile Leukozyten	2
Lymphozyten	2
Riesenzellen	2
Fibroblasten	1
Makrophagen	1

Kriterien zur Beurteilung entzündlicher Gewebsreaktionen nach SEWELL et. al.

Der Gesamtzelldichte sowie der Breite des Reaktionshofs wurden Bewertungen zwischen 1 und 8 zugeteilt. Für das endgültige Ergebnis multipliziert man beide Werte mit dem jeweiligen Multiplikator und addiert sie. Die resultierende Zahl gibt dann die Toxizität des geprüften Materials an.

LAING et. al. (21) implantierte Metalle in die paravertebrale Kaninchenmuskulatur für eine postoperative Beobachtungszeit von 6 Monaten. Er kam zu folgenden Schlußfolgerungen:

1.) Eine Anzahl von Zellen umgibt das Implantationsmaterial indem es eine Pseudomembran bildet.

2.) Ein Reaktionshof in welchem die Muskulatur durch fibröses Bindegewebe und Fett ersetzt ist.

3.) In Fällen mit starken Reaktionen eine dritte Zone von einzelnen Zellen die meist zwischen Implantat und Pseudomembran gefunden wurden.

4.) Nekrosen traten nur als Ausdruck einer besonders starken Reaktion auf.

Die Pseudomembran war in vier Gruppen unterteilt:

Gruppe	I	0,002 - 0,008 mm
"	II	0,008 - 0,03 mm
"	III	0,03 - 0,1 mm
"	IV	0,1 - mehrere mm

Reaktionen der Gruppe I bzw. II wurden als annehmbar betrachtet.

2.5. Problematik biologischer Werkstoffprüfungen

2.5.1. Generelle Problematik

Biologische Beobachtungen lassen sich meist nicht in Zahlen ablesen. Deshalb sind Resultate oft subjektiv gefärbt, was einer Standardisierung nicht förderlich ist.

Nach LANGELAND und KLÖTZER (24) sind folgende Schwierigkeiten zu beachten:

1.) große Streubreite

2.) große Zahl unkontrollierbarer Variablen

3.) große Versuchsgruppen, Histologie

4.) ungenügend qualifiziertes Personal

2.5.2. Spezielle Problematik des Implantationstests in die Kaninchenmuskulatur

Bei der Prüfung ob die Form von Implantaten Einfluß auf die Gewebsreaktionen hat, stellte WOOD et. al. (40) fest, daß flache, abgerundete Prüfkörper schwächere Reaktionen zeigten als längliche.

Nach KAMINSKI et. al. (16) kann der Implantationsort im Tier für die Reaktion von Bedeutung sein. Es ist erkennbar, daß für ein reproduzierbares Ergebnis eine Vereinheitlichung zweckmäßig ist.

2.6. Weitere Methoden zur biologischen Werkstoffprüfung

Neben der hier beschriebenen Implantation sind verschiedentlich weitere Vorschläge zur biologischen Werkstoffprüfung gemacht worden, die der Vollständigkeit halber erwähnt werden sollen.

2.6.1. Prüfung in der Zellkultur (Tissue Culture Test)

Das Prüfmaterial wird auf eine Zellkultur gebracht. Je nach Toxizität ruft es im Brutschrank Zelllyse in einem bestimmten Radius hervor. Diese Methode wurde von SISCA et. al. (36) benutzt. AUTIAN (4) änderte dieses Verfahren indem er auf die Zellkultur eine dünne Schicht gefärbtes Agar legte (Agar overlay method). Nach 24 stündiger Inkubation bei 37° ist

eine toxische Reaktion am gefärbten Agar erkennbar.

2.6.2. Intradermaler Test mit Kaninchen

Mit Hilfe einer Soxhlet Apparatur werden von dem Prüfmaterial Extrakte gewonnen. Diese werden subcutan in die Kaninchenhaut injiziert. Durch i. V. Injektion von Trypanblau werden toxische Schäden dargestellt und quantifizierbar gemacht.

2.6.3. Konjunktival-Test beim Kaninchen

Es werden Extrakte der zu untersuchenden Materialien in den Konjunktivalsack von Kaninchen eingeträufelt. Hiernach auftretende Konjunktivitis ist ein Zeichen toxischer Reaktion.

2.6.4. Epidermaltest

Die Materialproben werden auf der Kaninchenhaut befestigt, nach einer gewissen Beobachtungszeit beurteilt man die Hautreaktion.

2.6.5. Anwendungstests

Toxische Nebenwirkungen zahnärztlicher Materialien können auch direkt am Ort ihrer späteren Verwendung geprüft werden. LILLY und CUTCHER (29) schlagen vor, flüßige, zahnärztliche Materialien 5 Minuten auf die ventrale Zungenoberfläche von Hunden aufzubringen. Makroskopische Untersuchungen erfolgen dann in 30 minütigen Abständen. Nach 24 Stunden tötet man die Tiere und bereitet das Gewebe für histopathologische Zwecke vor.

KLÖTZER (18) verwendet einen Pulpenirritationstest. Er bringt das Prüfmaterial in frisch präparierte Kavitäten von Primatenzähnen ein. Nach einer Beobachtungszeit extrahiert er die Zähne und untersucht die Pulpa mikroskopisch auf Veränderungen.

2.6.6. Langzeittests

TURNER et. al. (38) schlägt vor, Materialien deren Gewebsreaktion sich nach einer Implantationsdauer von 12 Wochen

nicht stabilisiert, Langzeitprüfungen zu unterwerfen.

Die Langzeitwirkung verschiedener zahnärztlicher Materialien bringt möglicherweise somatisch-chromosomale Veränderungen, karzinogene Aktivität und Chromosomenabnormität der Keimzellen hervor. LEVY (28) schlägt hierzu zwei biologische Prüfmethoden vor:

1.) ein angebrütetes Hühnerei wird beschickt — es kann die Wirkung auf den Embryo untersucht werden

2.) Implantation in neugeborene Mäuse und Hamster über einen Beobachtungszeitraum von 2 Jahren.

III. MATERIAL UND METHODE

In die paravertebrale Muskulatur von Kaninchen werden Prüfkörper implantiert, und nach einer Woche die Entzündungsreaktionen überprüft.

Diese Methode der biologischen Werkstoffprüfung, 1963 von LAWRENCE et. al. beschrieben und jetzt in der United States Pharmacopeia enthalten, eignet sich für feste zahnärztliche Materialien und für solche Materialien die sich in feste, zylindrische Prüfkörper formen lassen.

3.1. Implantationsmaterialien

Es wurden zahnärztliche Kunststoffe aus allen Verwendungsbereichen untersucht. Die einzelnen Präparate und ihre Hersteller sind: (s. Tab. 1)

Material Codenummer	Handelsname	Hersteller
K 3	Palakav	Kulzer, Bad Homburg V.D.H.
K 5	Biodent K+B 75	De Trey, Wiesbaden
K 7	Coprodon	Dreve, Unna/Westf.
K 9	Palacast	Kulzer Bad Homburg V.D.H.
K 14	Palapress	"
K 17	Paladon 65	"
K 18	Paladur	"
K 21	Formatray	Kerr, Europe
K 22	Adaptic	Johnson / Johnson, U.S.A.
K 23	Orthocryl	Dentaurum, Pforzheim
K 24	Orthocryl-Rapid	"
K 25	Crylan	"
K 26	Crylan-Rapid	"
K 27	Palamed	Kulzer, Bad Homburg, V.D.H.
K 30	Andoran	Bayer, Leverkusen

Tabelle 1: Implantationsmaterialien

3.1.1. Herstellung der Prüfkörper

Zum Vergleich der biologischen Reaktion einzelner Prüfkörper, sollte jeder Prüfkörper gleiche physikalische Voraussetzungen erfüllen. Die Prüfkörper sollten gleich alt sein, d. h. die Herstellung erfolgt 1/2 bis 1 Stunde vor der Implantation. Hilfsmittel war eine genormte Kanüle mit Mandrin. Hierzu mußten die Prüfkörper zylindrisch, mit einer Länge von ca. 8 mm und einer Stärke von 1 mm sein.

Die Herstellung erfolgte von Hand. Nachdem vom Kunststoff ca. 1 mm starke Plättchen polymerisiert waren (jeweils nach Gebrauchsanweisung der einzelnen Firmen) wurden hiervon wiederum, mit Hilfe einer Separierscheibe, vorsichtig, (Hitzeentwicklung sollte vermieden werden) ca. 1 mm breite Streifen abgeschnitten. Diese Streifen wurden dann mittels eines feinen Karborundsteinchens geglättet und Zylinder von ca. 8 mm Länge hiervon abgetrennt. Das Glätten der Trennstellen war notwendig um bei der Implantation das mechanische Trauma

zu verringern. Kurz vor der Implantation wurden die Prüfkörper in physiologischer Kochsalzlösung abgespült.

3.1.2. Kontrollimplantate

In jedes Tier, d.h. für jedes untersuchte Material wurden Vergleichsmaterialien implantiert. Jeweils ein bekannt toxisches (frisches Amalgam), sowie ein bekannt atoxisches Material (glasiertes Porzellan) wurden in gleicher Form wie die Prüfkörper implantiert. Die somit gewonnene positive und negative Kontrolle erlaubte eine Aussage über die Reaktionsintensität des Prüfmaterials.

3.1.3. Anzahl der Prüfkörper

Wegen der in histologischen Versuchen stets großen Streuung des Resultats, sollen für jedes zu prüfende Material nicht weniger als zehn Prüfkörper implantiert werden. In den eigenen Versuchen wurden jedem Tier jeweils sechs Prüfkörper, links sowie rechts paravertebral implantiert, wobei stets das

cranialste Implantat links die negative Kontrolle, das cranialste Implantat rechts die positive Kontrolle darstellten. Jedes Prüfmaterial wurde auf zwei Tiere verteilt, somit also je Tier fünf Prüfkörper eines zu untersuchenden Materials.

3.2. Versuchstiere

Verwendet wurden gesunde männliche und weibliche Kaninchen verschiedener bäuerlicher Zuchten mit einem Gewicht von 2 - 3 kg, insgesamt 20 Kaninchen

3.2.1. Vorbereitung der Tiere zur Implantation

Mit einem elektrischen Haarschneidegerät wurde den Kaninchen das Rückenfell in einer solchen Breite geschoren, daß die paravertebrale Rückenmuskulatur durch die Haut gut erreichbar war. Die Reinigung des Rückens und Entfernung loser Haare geschah mit 70 % Alkohol. Danach wurden mit chirurgischer Tusche die Implantationsstellen markiert.

3.2.2. Narkose

Die Anaesthesie erfolgte mit Nembutal-Natrium (50 mg/ml). Hiervon wurde den Tieren o,5 ml/kg Körpergewicht mit einer Kanüle Nr. 18 langsam in die marginale Ohrvene injiziert nachdem das Ohr mit Enthaarungscreme behandelt und gesäubert war. Das Anaesthesie Präparat wurde im Verhältnis 1 : 1 mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt, wegen der damit verbundenen leichten Dosierbarkeit. Hierdurch war eine bessere Verträglichkeit der Injektionen bei den Tieren zu beobachten.

3.3. Chirurgisches Instrumentarium

Zur Durchführung der Versuche stand ein gut eingerichteter Operationssaal für tierexperimentelle Chirurgie zu Verfügung. Alle Versuche wurden unter den üblichen Bedingungen der Sterilität bzw. Hygiene durchgeführt. Das Grundinstrumentarium für die Implantationen bestand aus:

- Einwegspritzen mit Kanülen Nr. 18
- sterile Kanülen mit Mandrin (Innendurchmesser 1,0 mm)

- Einmalskalpelle spitz und rund
- chirurgische Scheren bzw. Schleimhautscheren
- chirurgische Pinzette
- zahnärztliche Pinzette
- Nadelhalter mit chirurgischen Nadeln
- Nahtmaterial (Mersilene 4,0)
- sterile Tupfer

Außerdem wurde noch eine Enthaarungscreme* und eine Haarschneidemaschine für die operative Vorbereitung benötigt.

3.4. Implantation der Prüfkörper

Das Implantat sollte etwa 1 cm tief in der paravertebralen Rückenmuskulatur liegen, damit es bei einer Muskelkontraktion nicht wieder herausrutscht.

Ein Sicherheitsabstand von der Wirbelsäule (je nach Größe

---

* Veet, Reckitt GmbH, Elmshorn

des Kaninchens 2 - 3 cm) mußte eingehalten werden, damit aus der Wirbelsäule austretende Nervenfasern nicht verletzt wurden. Man erreicht dies indem man mit den Fingerspitzen die Wirbelsäule des Kaninchens tastet, und dann in sicherem Abstand in einem Winkel von ca. 30° schräg nach latero-caudal eindringt. Das chirurgische Vorgehen geschah auf direkte Weise mit Kanüle und Mandrin und Implantation nach vorherigem Hautschnitt.

3.4.1. Direkte Implantation durch Haut und Faszie

Beim Durchstoßen der zähen Haut und Faszie mit einer großen Kanüle, wie in diesem Fall, besteht eine große Verletzungsgefahr für das Tier. Vorbeugend wurde deshalb ein spitzes Skalpell benutzt um an der Implantationsstelle die Haut zu durchstoßen. Das Skalpell blieb in situ während die Kanüle an der Seite des Skalpells entlang bis in die Muskulatur eingeführt wurde und dort den Prüfkörper mittels Mandrin ausstieß. Die durch den Stich entstandene Öffnung war so klein, daß eine Naht nicht erforderlich wurde.

3.4.2. Implantation nach Hautschnitt

Bei diesem Vorgehen wurde die Rückenhaut mit einem ca. 7 - 8 cm langen Schnitt gespalten. Da Haut und Faszie sehr verschieblich gegeneinander sind, konnte man mühelos alle Prüfkörper mittels Kanüle und Mandrin einbringen. In diesem Fall erfolgte nach Implantation der Hautverschluß mittels einfachen Situationsnähten.

3.5. Verweildauer der Implantate

Die Proben verblieben sieben Tage im Versuchstier.Nach diesem Zeitraum wurde das Tier mittels einer Oberdosis von Nembutal-Natrium getötet.

3.6. Entfernung der Prüfkörper

Die paravertebrale Muskulatur wurde zuerst in toto entfernt und dann die Materialproben aufgesucht. Sie wurden samt der umgebenen Muskulatur zur Identifizierung in situ belassen, makroskopisch bewertet und schließlich zur histologischen Untersuchung einzeln, zusammen mit dem angrenzenden Gewebe

entnommen, in eine 10 % ige Formalinlösung gelegt und 7 Tage fixiert.

3.7. Auswertung der Reaktion

Implantate, die aus der Muskulatur unter die Faszie oder Haut rutschten, konnten nicht gewertet werden. Ebenso wie manches Implantat in der Muskulatur nicht mehr auffindbar war. In diesen Fällen wurden weitere Implantationen mit dem betreffenden Material vorgenommen, damit pro Werkstoff letztlich zehn Proben zur Auswertung kamen.

3.7.1. Makroskopische Auswertung

Die Feststellung der Reaktionsintensität wurde durch makroskopische Inspektion der Weichgewebe in der Umgebung der Implantate durchgeführt. Als einfaches Hilfsmittel diente eine Lupe mit 7-facher Vergrößerung. Maßstab des Vergleichs war der Reaktionshof der negativen und positiven Kontrolle. Bei der negativen Kontrolle waren makroskopisch in keinem Fall Entzündungserscheinungen erkennbar, während die positive Kontrolle einen

ausgeprägten, bis zu 1,5 mm starken Infiltrationshof zeigte. Die Ausdehnung dieses weißgelblichen Hofes war entscheidend für die Bewertung. Hämatome, meist verursacht durch Implantationstrauma waren von den echten Reaktionen sicher zu unterscheiden und wurden in der Bewertung nicht berücksichtigt. Schlüssel zur Bewertung der Reaktion waren folgende 3 Intensitätsgruppen:

0-1	=	keine oder nur geringe Reaktion (nicht sichere Reaktion oder negative Kontrolle)
2	=	sichere, mäßig ausgeprägte Reaktion
3	=	ausgeprägte Reaktion, starke Infiltration, Abszedierung, (positive Kontrolle)

3.7.2. Mikroskopische Auswertung

Bei den Untersuchungen stellte sich heraus, daß die Proben makroskopisch überwiegend keine oder nur geringe Reaktionen auslösten. Um makroskopische und mikroskopische Ergebnisse vergleichen zu können, wurden histologische Präparate ange-

fertigt. Von jedem Versuchsmaterial kamen drei Muskelpräparate zur Fixierung in eine 10 % ige, gepufferte Formalinlösung* um später histologisch weiterverarbeitet zu werden.

Nach routinemäßiger Verarbeitung im histologischen Labor und Färbung mit Hämatoxylin-Eosin (H.E.) wurde die histologische Auswertung in Anlehnung an die Methode von SEWELL et. al. (siehe S. 15) vorgenommen. Hierzu wurde ein Versuchsprotokoll (Abb. 1) zur Aufzeichnung der einzelnen Werte geführt.

Die charakteristischen Merkmale einer Reaktion im histologischen Bild sind von FRITZ (11) beschrieben. Hiernach lassen sich um das Implantat vier Reaktionszonen des gesamten Reaktionshofes unterscheiden.

Reaktionszone I : Lockeres,leukozytäres Infiltrat; viele Fibroblasten, Fibrocyten. Gesamteindruck:

---

* Fixierlösung: 250 ccm Formaldehyd (37-40 %)
750 ccm Aqua dest.
4,0 g monobasisches Na-Phosphat
6,5 g dibasisches Na-Phosphat (kristallwasserfrei)

bindegewebige Proliferation, lockerer Zellverband, optisch hell.

Reaktionszone II : Noch viele sterbende Zellen, Exsudat und Zerfallprodukte im interzellulären Raum (rosa, braun), nekrotische und degenerierte Muskelfasern (rötlich-violett)

Reaktionszone III : Große Anzahl sterbender Zellen, überwiegend neutrophile Leukozyten, Zellkerne anfärbbar. In der H.E. Färbung: dunkelblau bis violett.

Reaktionszone IV : Koagulationsnekrose, Detritus, hochgradige Verflüssigung, vereinzelt noch anfärbbare Kernfragmente. In der H.E. Färbung : rötlich gelb.

Angrenzend an die Zone I befindet sich unverändertes Muskelgewebe.

Zur histologischen Auswertung sind drei Kriterien maßgeblich:

1. Die Breite des Reaktionshofes an seiner breitesten Stelle in mm. Um Meßergebnisse nicht zu verfälschen werden bei schräg angeschnittenen histologischen Präparaten die schmalen Randbezirke, die den tatsächlichen Relationen der Reaktion eher entsprechen, ausgewertet. Entsprechend den Werten der positiven und negativen Kontrolle, kann hier eine Einstufung einer Reaktion erfolgen.

   0-1: negative Kontrolle und alle Reaktionen mit ähnlicher Ausdehnung des Reaktionshofes.

   3: positive Kontrolle und vergleichbare Reaktionen

   2: Intensitäten, die zwischen negativer und positiver Kontrolle eingeordnet werden können.

2. Grad der Nekrose

   Auch hier wieder Einstufung in drei Reaktionsintensitäten:

   0-1: keine oder nur vereinzelt auftretende, nekrotisierende oder degenerierte Muskelfasern.

   2: Gruppen nekrotisierender oder nekrotischer Muskelfasern, deutliche Anzeichen von Zelluntergang und Verflüssigung.

3: Implantat vollständig von Detritus umgeben.

3. Leukozytäres Infiltrat bestehend vorwiegend aus neutrophilen Leukozyten, eingeteilt in folgende 3 Reaktionsintensitäten:

0-1: Gleichmäßige lockere Verteilung der Leukozyten im gesamten Reaktionshof. Nur geringe Verdichtung zur Grenzfläche Implantat/Gewebe hin, geringe Anzeichen von Zelluntergang. Entspricht der Reaktionszone I.

2: Leukozyten in verschiedenen Bereichen dichter gelagert. Deutliche Anzeichen von Zelluntergang. Interzellulärer Raum dunkler und Zellgrenzen verschwommen. Entspricht Reaktionszone II.

3: Viele abgestorbene Leukozyten um das gesamte Implantat herum. Entspricht Reaktionszone III.

3.8. Dokumentation des Versuchsverlaufes

Entsprechend der Tierschutzgesetze wurde Buch geführt.

Zur Aufzeichnung des Verlaufs einer Implantation und deren Ergebnisse wurde ein Versuchsprotokoll geführt, welches für jeweils ein Kaninchen die entsprechenden Daten enthält. (s. Abb. 1)

Um subjektive Faktoren in der Bewertung der Reaktion zu verringern, wurde jedem Kunststoff bei Erhalt eine Kenn-Nummer zugeteilt. Jedes histologische Schnittpräparat erhielt ebenso eine Codenummer.

IMPLANTATION IN KANINCHENMUSKULATUR

VERSUCHSPROTOKOLL

Datum: Besondere Merkmale:

Kaninchen Nr.: Narkosemittel und Menge:

Gewicht: Entnahme der Proben:

Sonstiges:

links				rechts			
Histol. Nr.	Makrosk. Reaktion	Mater. Codenr.	Impl. Nr.	Impl. Nr.	Mater. Codenr.	Makrosk. Reaktion	Histol. Nr.
		Neg. Kontr.	1	7	Pos. Kontr.		
			2	8			
			3	9			
			4	10			
			5	11			
			6	12			

HISTOLOGISCHE AUSWERTUNG

Präparat Nr.:.....

Breite des Reaktionshofes in mm .....
Grad der Nekrose.....
Leukozytäres Infiltrat.....

Bemerkungen.....

.....
Unterschrift des Versuchsleiters

Abbildung Nr. 1 Versuchsprotokoll

IV ERGEBNISSE

4.1. Ergebnisse der makroskopischen Untersuchung

Codenummer des Materials	Anzahl der ausgewerteten Implant	Reaktionen		
		schwach 0-1	mässig 2	stark 3
K 3	10	7	3	-
K 5	10	9	1	-
K 7	10	10	-	-
K 9	10	10	-	-
K 14	10	8	1	1
K 17	10	8	2	-
K 18	10	3	5	2
K 21	10	10	-	-
K 22	10	9	1	-
K 23	10	3	5	2
K 24	10	5	5	-
K 25	10	9	1	-
K 26	10	10	-	-
K 27	10	10	-	-
K 30	10	10	-	-
neg.Kontr.	15	15	-	-
pos.Kontr.	15	-	-	15

Tabelle 1

Makroskopische Beurteilung der Gewebsreaktion nach 7- tägiger Implantation in die Kaninchenmuskulatur

4.2. Ergebnisse der histologischen Untersuchung

Code-nummer des Materials	Anzahl der ausge-werteten Iplan-tate	Teilreaktionen									Summe der Teilreaktionen		
		Breite des Reaktionshofes			Grad der Nekrose			Leukozyt. Infiltration					
		0-1	2	3	0-1	2	3	0-1	2	3	0-1	2	3
K 3	3	2	1	-	2	1	-	2	1	-	6	3	-
K 5	3	2	1	-	-	3	-	1	2	-	3	6	-
K 7	3	3	-	-	3	-	-	2	1	-	8	1	-
K 9	3	3	-	-	3	-	-	3	-	-	9	-	-
K 14	3	3	-	-	2	1	-	2	1	-	7	2	-
K 17	3	3	-	-	3	-	-	3	-	-	9	-	-
K 18	3	2	1	-	3	-	-	-	3	-	5	4	-
K 21	3	3	-	-	3	-	-	3	-	-	9	-	-
K 22	3	3	-	-	3	-	-	2	1	-	8	1	-
K 23	3	2	1	-	1	2	-	1	2	-	4	5	-
K 24	3	3	-	-	1	2	-	1	2	-	5	4	-
K 25	3	3	-	-	3	-	-	2	1	-	8	1	-
K 26	3	3	-	-	2	1	-	3	-	-	8	1	-
K 27	3	3	-	-	3	-	-	3	-	-	9	-	-
K 30	3	3	-	-	2	1	-	2	1	-	7	2	-
neg. Kontr.	15	15	-	-	15	-	-	15	-	-	45	-	-
posit. Kontr.	15	-	-	15	-	-	15	-	-	15	-	-	45

Tabelle 2

Histologische Beurteilung der Gewebsreaktionen nach 7- tägiger Implantation in die Kaninchenmuskulatur.

4.3. Vergleich der Resultate

Die makroskopischen Ergebnisse zeigen bei den Materialien K 14 (1 mal), K 18 (2 mal), K 23 (2 mal) die Reaktionsintensität 3. Vergleicht man diese Werte mit den Ergebnissen der mikroskopischen Untersuchung, so stellt man fest, daß hier keine Reaktionsintensität 3 vorliegt. In der Summe der mikroskopischen Teilreaktionen liegen diese Materialien jedoch in ihrer Intensität über dem Durchschnitt, so daß sich die Ergebnisse nicht widersprechen.

Bei den Materialien K 18, K 23, K 24 wurde zu 50 % makroskopisch die Reaktionsintensität 2 festgestellt. Hier ist im Vergleich mit den histologischen Ergebnissen eine gute Übereinstimmung erzielt worden.

Einen deutlichen Unterschied zwischen makroskopischer und mikroskopischer Auswertung zeigt nur das Material K 5. Hier war histologisch eine stärkere Reaktion feststellbar als makroskopisch.

Die negativen und positiven Kontrollen zeigten sowohl makroskopisch

wie histologisch die erwarteten Reaktionen, so daß sie brauchbare Vergleichswerte darstellten.

Insgesamt sind alle untersuchten Materialien in ihrer Reaktionsintensität eher als schwach zu bezeichnen.

4.4. Kritische Betrachtung

Die Ergebnisse der makroskopischen und mikroskopischen Untersuchungen zeigten eine gute Übereinstimmung. Obwohl in einem Fall ein abweichendes Ergebnis zustande kam (s. 4.3.) trifft diese Aussage zu.

Die subjektive, makroskopische Beurteilung wird dadurch objektiviert, indem einheitlich unter einem Stereomikroskop mit 20 facher Vergrößerung ausgewertet wird. Es stellt sich die Frage wie aussagekräftig ein makroskopisches Ergebnis allein ist (evtl. Screening Test), ohne die mikroskopischen Werte zu berücksichtigen.

V. DISKUSSION

5.1. Problematik der Implantationsmethode

Eine unübersehbare Anzahl zahnärztlicher Werkstoffe werden heute auf dem Markt angeboten. Es wäre deshalb im Interesse aller Personen, die in Kontakt mit solchen Materialien kommen, standardisierte Prüfmethoden zu entwickeln, welche die biologische Verträglichkeit exakt bestimmen, um damit eventuell toxische Substanzen zu eliminieren bevor Schäden entstehen.

Der Implantationstest liefert makroskopische und mikroskopische Ergebnisse. Er kann somit als grober Eliminationstest (Screening Test) dienen oder auch für genauere Toxizitätsbestimmungen genutzt werden.

Im Vergleich mit anderen biologischen Prüfverfahren ist der Aufwand zur Ermittlung der Toxizität relativ gering. Wie bei jedem biologischen Prüfverfahren sind jedoch auch hier zahlreiche Variable zu berücksichtigen, da es nicht möglich ist

jeden Tierversuch unter genau gleichen Bedingungen durchzuführen.

Fremdkörper erzeugen im Muskelgewebe mehr oder minder starke Entzündungsreaktionen. Auf diese Reizbeantwortung des Muskelgewebes ist dieser Test aufgebaut. Nach ZOLLINGER (41) ist jeder Entzündungsherd kokardenförmig aufgebaut, mit zentraler Nekrose und peripherwärts abklingenden Erscheinungen, bis nur noch ein eiweißhaltiges Ödem vorliegt und sekundäre Parenchymschädigung. Dieses Prinzip der Kokarde wurde in der histologischen Auswertung berücksichtigt.

5.2. Tiere und Vorbereitung zur Implantation

Bisher wurden die meisten Toxizitätstests an Kaninchen durchgeführt. Diese Tiere eignen sich besonders für diese Versuche, da sie sich gut behandeln lassen und weniger infektionsgefährdet sind als viele andere Tiere.

Die Kaninchen waren durchschnittlich ein halbes Jahr alt und wogen 2 - 2,5 kg. Bei diesem Gewicht ist die Rückenmuskulatur

für zwölf Materialproben ausreichend groß.

Die Vorbereitung zur Implantation bestand im Abscheren des Rückenfells und völliger Säuberung der Haut mit 70 %igem Alkohol und isotonischer Kochsalzlösung im Bereich der paravertebralen Rückenmuskulatur.

Die Anaesthesie wurde mit einem Barbitursäure Präparat (Nembutal^{R})* i.V. vorgenommen. Die Tiere waren dann für den kurzen Eingriff optimal relaxiert und desensibilisiert.

Um zusätzliche Infektionsquellen auszuschalten wurde die Implantation mit vorher sterilisierten Instrumenten vorgenommen.

5.3. Prüfkörper

Die Prüfkörper werden in der Literatur als zylindrisch, 15 mm lang, 1 mm Durchmesser angegeben (37). Prüfkörper dieser Länge sind jedoch schwer in der paravertebralen Muskulatur unterzubringen ohne ein vermehrtes Risiko von Verletzungen in Kauf zu

---

*Nembutal ^{R}, Deutsche Abbott GmbH, Ingelheim/Rhein

nehmen. Deshalb wurden Prüfkörper von ca. 8 mm Länge implantiert. Für die Herstellung sind verschiedene Möglichkeiten geboten. Prüfkörper wurden schon in Plastikschläuchen, in Metallformen und Gipsformen (5) sowie von Hand hergestellt. Möglichst sollte jedoch die Herstellung so kurz wie möglich vor der Implantation erfolgen.Die Prüfkörper wurden vor dem Implantieren kurz mit isotonischer Kochsalzlösung abgespült (12) um Verunreinigungen, die beim Herstellen auftraten, zu beseitigen.

5.4. Implantationstechnik

Die in der Literatur beschriebene Technik der Implantation mit Kanüle und Mandrin (7) wurde angewandt. Haut und Faszie, beide sehr derb, sind mit der Injektionsnadel schwierig zu durchstoßen. Es ist starker Druck notwendig, welcher zusätzlich Hämatombildung fördert. Das Kaninchen führt durch diesen Reiz unwillkürliche Abwehrbewegungen durch was dazu führt daß Materialproben in nicht eingeplante Muskelpartien eingebracht

werden.

Mit einem spitzen Skalpell war die Haut und Faszie mühelos zu durchstoßen. Das Skalpell blieb in situ, während die Implantationsnadel am Blatt entlang in die Muskulatur eindrang und die Materialprobe dort ausstieß.

Eine weitere, einfache Technik besteht darin, mit einem Hautschnitt (ca. 7 cm lang) die Rückenmuskulatur freizulegen. Dank der leichten Verschieblichkeit von Haut gegen Faszie ist es möglich mit der Implantationsnadel in die gewünschten Implantationsstellen einzudringen. Hierbei muß mit der Implantationskanüle nur die Faszie überwunden werden.

5.5. Bewertungsmethoden

Die makroskopische Bewertung wurde mit einer Lupe mit 7 - facher Vergrößerung vorgenommen. Stärke und Einfallswinkel der Lichtquelle beeinflußten diese Bewertung. Zur Vereinheitlichung wurde deshalb eine künstliche Lichtquelle, die jederzeit repro-

duzierbar ist, benutzt.

Wesentlich bessere Resultate können mit einem Stereomikroskop bei 20 facher Vergrößerung erzielt werden (11), da hier die äußeren Einflüße stark reduziert sind und eine solche Vergrößerung eine wesentlich bessere Aussagekraft ermöglicht.

Der histologische Aufbau einer Entzündungsreaktion im Muskelgewebe ist in der Literatur eingehend beschrieben (41), so daß wesentliche Merkmale im Mikroskop leicht zu erkennen sind.

Zur Bewertung der Reaktionsintensität wurden folgende Kriterien berücksichtigt:

1.) Breite der Reaktionszone - bei den positiven Kontrollen betrug diese meßbare Größe bis zu 1 mm und darüber.

2.) Grad der Nekrose - es wurde die unmittelbar an das Implantat angrenzende Zone abgestorbener Zellen erfaßt.

3.) Leukozytäre Infiltration - Anzahl der Leukozyten,

die als erste Reaktion des Körpers in das Entzündungsgebiet eindringen, wurde erfaßt. (Makrophagen und Fremdkörper-Riesenzellen erscheinen erst später)

Die Implantate verhielten durchweg [illegible] gewebe. [illegible] et. al. 1981, meinte, daß nach diesem Zeitraum der Heilungsprozeß meist erfolgreich oder das weitere Implantationsverhalten in der Auswertung an Bedeutung verliert.

5.6. Diskussion der Ergebnisse

5.6.1. Makroskopische Ergebnisse

Es war auffallend, daß alle geprüften Materialien nur geringe Toxizität zeigten, das heißt es wurden überwiegend schwache, nicht sichere Reaktionen festgestellt.

Für die weniger mäßigen und starken Reaktionen könnte auch die Mengenverhältnisse bei der Beurteilung eine Rolle gespielt haben.

Da die Kontrollimplantate durchweg die erwartete Reaktion zeigten,

ist anzunehmen, daß die geprüften Materialien kaum toxisch waren.

5.6.2. Histologische Ergebnisse

Bei den geprüften Materialien war die Reaktion im histologischen Bild fast durchweg schwach. Die Breite der Reaktionszone war klein im Vergleich mit der positiven Kontrolle. Ein besserer Unterschied der Reaktionsintensität ließ sich bei der Feststellung des Nekrosegrades und der leukozytären Infiltration treffen.

5.6.3. Vergleich der makroskopischen und histologischen Ergebnisse

Die histologischen Ergebnisse bestätigen zum großen Teil die makroskopische Aussage. Diese Feststellung muß allerdings im Zusammenhang damit gesehen werden, daß alle Materialien schwach reagierten, mit nur geringen Unterschieden. Generell kann gesagt werden, daß die subjektive, makroskopische Beurteilung in der Histologie durch objektive, meßbare Daten ergänzt wird.

5.7. Eignung der Implantation in die Kaninchenmuskulatur zur Prüfung zahnärztlicher Materialien

Es sind sich die meisten Autoren darüber einig, daß der Implantationstest in die paravertebrale Kaninchenmuskulatur nur als Vorstufe zu sensibleren Prüfmethoden gelten kann. Es ist durchaus möglich hiermit die Eliminierung grob toxischer Materialien vorzunehmen.

Als relativ einfache, schnelle und grob aussagefähige Prüfmethode könnte dieser Test, in standardisierter Form, als Vorprüfung (Eliminationstest) für feste zahnärztliche Materialien dienen.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es, zu untersuchen, ob der Implantationstest für sieben Tage in die paravertebrale Kaninchenmuskulatur, schnelle, aussagefähige Resultate über die Toxizitätseigenschaften zahnärztlicher Materialien erbringt.

Versuchsmaterialien waren zahnärztliche Kunststoffe. In jedes Versuchstier wurden zehn Materialproben und jeweils eine positive und negative Kontrolle implantiert.

Nach sieben Tagen wurden die Tiere getötet und die Reaktionen auf das Implantat mit Hilfe einer Lupe (7 fache Vergrößerung) bewertet. Diese makroskopische Bewertung ergab größtenteils keine oder nur schwach ausgeprägte Reaktionen gemessen an der positiven Kontrolle.

Anschließend wurden die das Implantat umgebenden Gewebsproben histologisch untersucht. Hierzu wurden H.E. gefärbte Präparate angefertigt und untersucht.

Die implantierten Materialien waren nach unseren Bewertungs-
kriterien nicht oder nur schwach toxisch.

Die Methode scheint für grobe Eliminationstests gut geeignet
weil sie hier schnelle und aussagefähige Resultate erbringt.

Die makroskopische Bewertung sollte, um subjektive Aussagen zu
vermeiden standardisiert werden indem man die Reaktionen mit
20 facher Vergrößerung im Stereomikroskop untersucht.

SUMMARY

Purpose of this research paper was to find out whether implantation of dental materials into paravertebral muscle tissue of rabbits, with following evaluation of the inflammatory response, is suitable to test in a quick and reliable manner the toxic nature of these substances.

Test materials were dental plastics. Ten implants plus one positive and one negative control were inserted into each rabbit.

After seven days, the animals were sacrificed and each implant was recovered and graded macroscopically with the help of a magnifying glass (7 times). Most results showed little or no reaction as compared to the positive control sample.

For the following histopathologic evaluation, H.E. stained samples were prepared and graded. No reactions or only slightly toxic reactions were found to have been produced by the implanted materials.

The method was found to be suited as a preliminary, rough testing procedure, because it brings about quick, reliable results.

To avoid subjective results, it is suggested that the macroscopic evaluation be standardized by using a stereo-microscope with 20 times magnification.

VII. BILDTEIL

Abbildung 2

Amalgam Reaktion nach 7-tägiger Implantation.

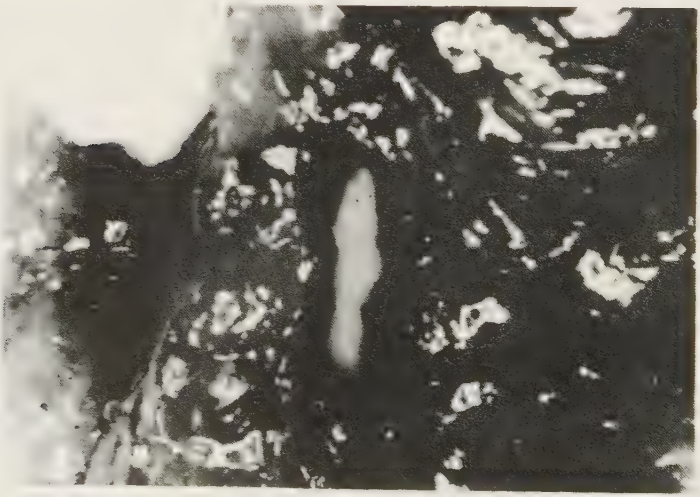

Abbildung 3

Porzellan Implantat in situ. Keine erkennbare Reaktion.

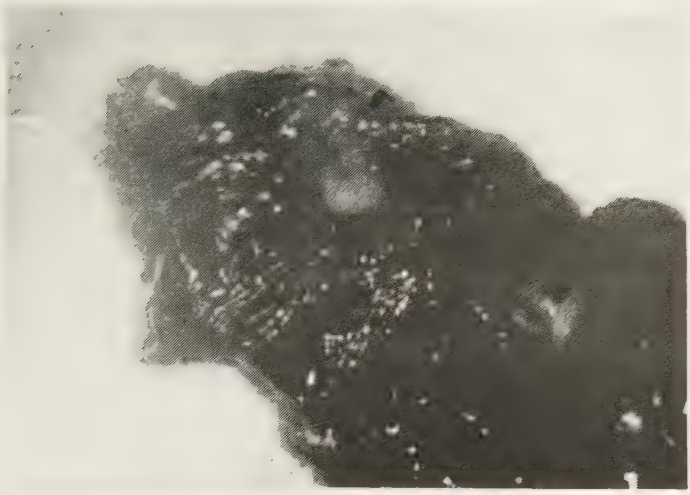

Abbildung 4

Implantat eines bekannt toxischen Kunststoffes.
Deutliche Reaktion.

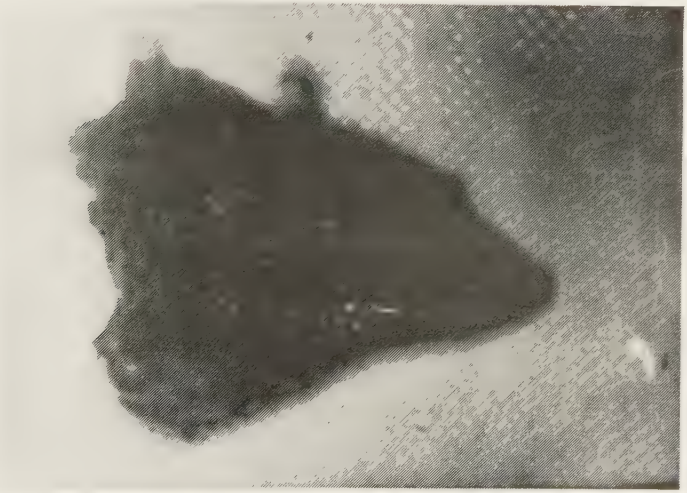

Abbildung 5

Implantat eines bekannt atoxischen Kunststoffes.
Keine erkennbare Reaktion.

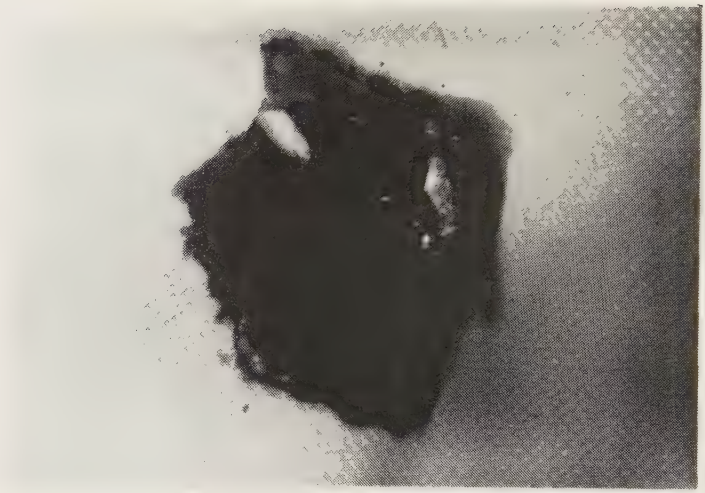

Abbildung 6

Kunststoff Implantat in situ. Leichte, kaum erkennbare Reaktion.

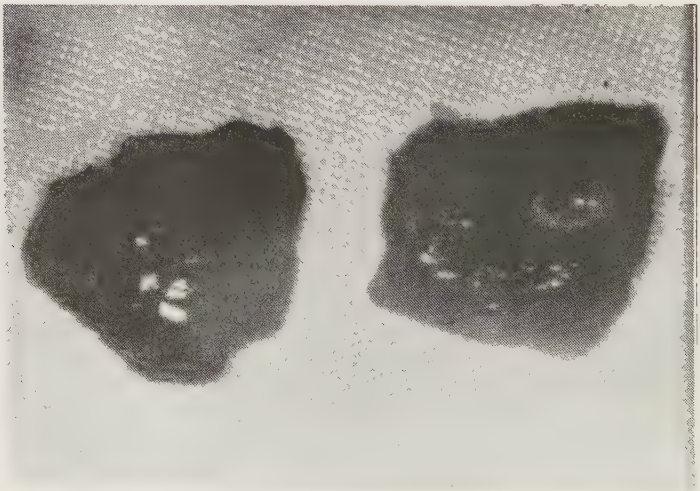

Abbildung 7

Links Kunststoff Implantat - mäßig ausgeprägte Reaktion. Rechts daneben Amalgam Implantat als Vergleichsreaktion.

LITERATURVERZEICHNIS

1	AMERICAN DENTAL ASSOCIATION	"Recommended standard practices for biological evaluation of dental materials." J.Amer.dent.Ass. 84, 382-384 (1972)
2	AUTIAN, J.	"Development of standards for plastics to be used in pharmacy and medicine." J.dent.Res. 45, 1668-1774 (1966)
3	AUTIAN, J.	"Toxicologic aspects of implants." J.biomed.Mater.Res. 1, 433 ff (1967)
4	AUTIAN, J.	"The Use of Rabbit Implants and Tissue Culture Tests for the Evaluation of Dental Materials." Int.Dent.J. 20, 481-489 (1970)
5	AUTIAN, J.	"The New Field of Plastics Toxicology-Methods and Results." CRC Critical Reviews in Toxicology 2, 1-40 (1973)
6	AUTIAN, J.	"General toxicity and screening tests for dental materials." Int.Dent.J. 24, 235 (1974)
7	BREWER, J.H. and H.H. BRYANT	"The toxicity and safety testing of disposable medical and pharmaceutical materials." J. Am. Pharm.Ass.Sci. Ed. 49, 652 (1960)
8	COLEMAN, D.L.; R.N. KING and J.D. ANDRADE	"The foreign body reaction: an experimental protocol." J.biomed. Mater.Res. 8, 65-76 (1974a)
9	COLEMAN, D.L.; R.N. KING and J.D. ANDRADE	"The foreign body reaction: A Chronic Inflammatory Response." J.biomed.Mater. Res. 8, 199-211 (1974)
10	DIXON, C.M. and G. RICKERT	"Tissue tolerance to foreign materials." J.Am.Dent. Ass. 20, 1458 (1933)

11 FRITZ, H. "Ober die vom Reaktorsystem abhängige Toxizität dentaler Autopolymerisate. Eine biologische Prüfung durch Implantation in die Kaninchenmuskulatur." (Dissertation noch nicht veröffentlicht 1977)

12 GUESS, W.L. and S. HABERMAN "Toxicity profiles of vinyl and polyolefinic plastics and their additives." J.biomed.Mater.Res. 2, 313-335 (1968)

13 HALLMANN, L. "Klinische Chemie und Mikroskopie." 10 Aufl. Georg Thieme Verlag Stuttgart 1966

14 HARNDT, R. "Biologische Testmethoden." Dtsch.zahnärztl.Z. 26, 316-326 (1971)

15 HOMSY, C.A. "Bio-compatibility in selection of materials for implantation." J.biomedMater.Res. 4, 341 (1970)

16 KAMINSKI, E.J., R.G. OGLESBY, N.K. WOOD and J. SANDRIK "The behavior of biological materials at different sites of implantation." J.biomed.Mater.Res. 2, 81-88 (1968)

17 KLÖTZER, W.T. "Die Reaktion der Gingiva im Kontakt mit zahnärztlichen Materialien." Dtsch.zahnärztl.Z. 28, 1181-1191 (1973)

18 KLÖTZER, W.T., K. LANGELAND "Tierexperimentelle Prüfung von Materialien und Methoden der Kronen- und Brückenprothetik." Schweiz. Mschr.Zahnheilk. 83, 163 (1973)

19 KLÖTZER, W.T. "Prüfung der biologischen Reaktion der lebenden Gewebe auf zahnärztliche Kunststoffe." Dtsch.zahnärztl.Z. 30, 126-131 (1975)

20 KROGER, E. "Lehrbuch der chirurgischen Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde." Bd 1 Buch und Zeitschriftenverlag "Die Quintessenz", Berlin 1973

21 LAING, P.G.; A.B. FERGUSON Jr.; E.S. HODGE — "Tissue reaction in rabbit muscle exposed to metallic implants." J.biomed.Mater.Res. 1, 135 (1967)

22 LANGELAND, K. — "Biologische Prüfverfahren zur Beurteilung zahnärztlicher Materialien." Dtsch.zahnärztl.Z. 20, 1291 (1965)

23 LANGELAND, K. — "Biologic aspects of oral restorations." Int.Dent.J. 20, 472 (1970)

24 LANGELAND, K.; W.T. KLÖTZER — "Verfahren zur Prüfung der biologischen Eigenschaften zahnärztlicher Werkstoffe." Dtsch.zahnärztl. Z. 26, 298-315 (1971)

25 LAWRENCE, W.H.; J.L. MITCHELL; W.L. GUESS and J. AUTIAN — "Toxicity of Plastics Used in Medical Practice I. Investigation of Tissue Response in Animals by Certain Unit Packaged Polyvinyl Chloride Administration Devices." J.Pharm.Sci. 52, 958-962 (1963)

26 LAWRENCE, W.H.; J.E. TURNER; J. AUTIAN — "Reevaluation of Plastic Tubings Currently Used in Medical and Paramedical Applications." J.biomed.Mater. Res. 2, 291-303 (1969)

27 LAWRENCE, H.; E. DILLINGHAM; M. MALIK; J. AUTIAN — "Development of standardized toxicity testing for dental materials/products and exploratory dental toxicology." Research Report UTMU-CDCP-MSTL-16 (1971)

28 LEVY, B. — "Discussion of: Proposal for biological testing of dental materials." Int.Dent.J. 20, 491 (1970)

29 LILLY, G.E.; J.L. CUTCHER — "Reaction of oral mucous membranes to selected dental materials." J.biomed.Mater.Res. 6, 545 (1972)

30 POWELL, D.; W.H. LAWRENCE; J. TURNER; J. AUTIAN "Development of a toxicity evaluation program for dental materials and products. I. Screening for irritant responses." J.biomed.Mater.Res. 4, 583-596 (1970)

31 POWELL, D.L.; F.J. MARSHALL; R.C. MELFI "A histopathologic evaluation of tissue reactions to the minimum effective doses of some endodontic drugs." Oral Surg. 261, (1973)

32 RIGDON, R.H. "Plastics and inflammation: An in vivo experimental study." J.biomed. Mater.Res. 8, 97-117 (1974)

33 ROMEIS, B. "Mikroskopische Technik" 16. Auflage R.Oldenbourg Verlag, München-Wien 1968

34 ROYDHOUSE, R.H. "Implant Testing of Polymerizing Materials." J.biomed.Mater.Res. 2, 265-277 (1968)

35 SEWELL, W.R.; W.J. WILAND; B.N. CRAVER "A new method of comparing sutures of ovine catgut with sutures of bovine catgut in three species." Surg.Gynecol.Obstet. 100, 483 (1955)

36 SISCA, R.F.; J.C. THONARD; D.A. LOWER; W.A. GEORGE "Responses of Epithelial-like Cells in Tissue Culture to Implant Materials." J.Dent.Res. 46, 248-252 (1967)

37 THE PHARMACOPEIA OF THE UNITED STATES OF AMERICA XVIII "Biological Tests - Plastic containers." Mack Publishing Co., Easton.,Pa., 926 - 929 (1970)

38 TURNER, J.E.; W.H. LAWRENCE; J. AUTIAN "Subacute Toxicity Testing of Biomaterials Using Histopathologic Evaluation of Rabbit Muscle Tissue." J.biomed.Mater.Res. 7, 39-58 (1973)

39 VIOHL, J. "Labortestmethoden und FDI - Spezifikationen." Dtsch. zahnärztl. Z. 26, 290-297 (1971)

40 WOOD,N.K.; E.J. KAMINSKI; J. OGLESBY "The significance of implant shape in experimental testing of biological materials:Disc vs. rod." J.biomed.Mater.Res. 4, 1 (1970)

41 ZOLLINGER, H.U. "Pathologische Anatomie Band I Allgemeine Pathologie" 3. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1971

DANKADRESSE

Für die freundliche Oberlassung des Themas und die Ratschläge bei dessen Bearbeitung danke ich Herrn Professor Dr.Dr. W.T. Klötzer herzlich.

Für die Herstellung der histologischen Präparate danke ich Frau Gladigow und Frau Klaass.

Meinem Kollegen Herrn Otto Unger möchte ich danken für seine Assistenz bei der Durchführung der Versuche.

LEBENSLAUF

Am 10.8.1945	wurde ich, Kurt Georg Vogel, als Sohn des Gastwirts Karl Vogel und der Friseurmeisterin Wanda Vogel geb. Rubin, in Flensburg geboren.
1951-1955	besuchte ich die Schiller-Schule in Baden-Baden
1955-1960	das Kant-Gymnasium in Karlsruhe
1960-1961	war ich Landkartentechnikerlehrling beim Vermessungsamt in Karlsruhe
1961-1963	besuchte ich die West-High School in Salt Lake City, Utah, U.S.A.
1963-1967	Zoologie Studium an der University of Utah in Salt Lake City, wo ich im Juni 1967 das Bachelor of Arts Diplom erhielt
1967-1971	war ich im Außendienst der pharmazeutischen Industrie in Süddeutschland tätig
Im S.S.1971	Zulassung zum Zahnmedizinstudium an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
1971	bestand ich das Vorphysikum
1973	das Physikum
16.12.75	das Staatsexamen
seit Jan.1976	bin ich als Assistent in einer Zahnarztpraxis in Pforzheim tätig.